

氏名 岡 森 彦

授与した学位 博士

専攻分野の名称 歯学

学位授与の番号 博 甲 第 2160号

学位授与の日付 平成13年3月25日

学位授与の要件 歯学研究科歯学専攻(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題名 実験的骨粗鬆症における顎骨の骨動態に対する高カルシウム食の影響

論文審査委員 教授 山本敏男 教授 佐藤隆志 教授 山本照子

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

## 目 的

骨粗鬆症の発症には骨吸収と骨形成のアンバランスが関与していることから、骨粗鬆症における骨の吸収と形成の動態に関する研究が行われている。また、骨粗鬆症の予防および治療の一環としての食事あるいは薬剤によるカルシウム(Ca)補給には、大腿骨あるいは中手骨の骨量減少抑制効果があることが知られている。しかし、骨粗鬆症の顎骨における骨動態ならびにCa補給の効果に関する研究は行われておらず、顎骨の骨動態に対するCa補給効果について検討を加えることによって、骨粗鬆症における顎骨の保全に関する情報の一部が得られるものと考えられる。

本研究は、顎骨の骨量減少を伴う骨粗鬆症実験モデルを作製するための条件について検討し(研究1)、得られたこの実験モデルを用いて、骨粗鬆症において硬口蓋骨組織、下顎骨および脛骨が示す骨動態に対する高Ca食の影響について、組織計測的手法を用いて検討する(研究2)ことを目的とした。

## 【研究1】

## 材料と方法

実験動物として用いたウイスター系雌性ラット4群(1群5匹)を、低Ca食(Ca:0.02%)飼育群2群と通常食(Ca:1.15%)飼育群2群に分けた。6週齢時に各2群中の1群には両側の卵巣摘出(OVX)を施し、他の1群ずつにはOVXの偽手術(Sham)を施した。観察時期は施術12週後とし、屠殺の10および3日前に骨組織の蛍光ラベリングを行った。採取した硬口蓋骨組織、下顎骨および脛骨は、Villanuevaの骨染色を施したのち、通法に従って樹脂包埋して50 $\mu$ mの前頭断未脱灰研磨標本とした。光学顕微鏡または蛍光顕微鏡に接続した2次元画像解析装置を用いて組織計測を行い、実験動物毎に骨量、吸収面、類骨面ならびに骨形成速度を求めた。各実験動物について5枚の標本から得られた各パラメータ値に基づいて実験群毎の平均値を求め、これを各実験群における計測値として、各実験群間の有意差検定(Scheffé法,  $p<0.05$ )を行い検討を加えた。

## 結果と考察

下顎骨と脛骨における骨動態はほぼ同様の変化を示し、それらの骨量は、通常食-OVX群では通常食-Sham群に比べて有意に減少し、さらに低Ca食の両実験群では通常食-OVX群に比べて有意に減少した。また、吸収面、類骨面および骨形成速度は、通常食-OVX群ならびに低Ca食の両実験群では通常食-Sham群に比べて有意に増加した。

硬口蓋骨組織においては、低 Ca 食の両実験群では通常食-Sham 群に比べて、骨量は有意に減少し、吸収面、類骨面および骨形成速度は有意に増加した。しかし、通常食-OVX 群では、いずれのパラメータについても、通常食-Sham 群との間に有意差を示さなかった。

以上のように、硬口蓋骨組織ならびに下顎骨における骨量減少を伴う実験的骨粗鬆症ラットは、両側性 OVX の単独適用では作製できなかったが、低 Ca 食飼育では単独適用でも作製できた。

## 【研究2】

### 材料と方法

実験動物として用いたウイスター系雌性ラット 3 群(1 群 45 匹)のうちの 2 群は、研究 1 の結果に基づいて、6 週齢時における両側性 OVX ののち、12 週間低 Ca 食飼育して、実験的骨粗鬆症を発症させた。施術 12 週後以降 32 週後まで、これら 2 群のうちの 1 群には高 Ca 食(Ca : 2.30%)を与え(骨粗鬆症-高 Ca 食群)、他の 1 群には低 Ca 食飼育を与え続けた(骨粗鬆症-低 Ca 食群)。3 群のうちの残る 1 群は、6 週齢時の Sham ののち、施術 32 週後まで通常食飼育した(健常-通常食群)。

観察期間は施術 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24 および 32 週後とし、観察期間毎に各群の 5 匹ずつから硬口蓋骨組織、下顎骨および脛骨を採取した。屠殺に先立つ蛍光ラベリング、採取組織の処理、組織計測ならびに計測値の求め方は研究 1 と同様に行い、得られた各パラメータについて観察期間毎に各実験群間の有意差検定(Scheffé 法,  $p < 0.05$ )を行い検討を加えた。

### 結果と考察

いずれの骨組織においても、施術 12 週後の各パラメータ値は、骨粗鬆症-高 Ca 食群ならびに骨粗鬆症-低 Ca 食群ではほぼ同程度であり、健常-通常食群に比べて骨量は有意に小さい値を、吸収面、類骨面ならびに骨形成速度は有意に大きい値を示した。

下顎骨および脛骨では、骨粗鬆症-低 Ca 食群の各パラメータ値は、施術 12 週後以降は観察期間を通じてほぼ同様の値を持続した。骨粗鬆症-高 Ca 食群では、骨量は高 Ca 食飼育に拘わらず施術 12 週後以降も骨粗鬆症-低 Ca 食群と同様に、健常-通常食群に比べて有意に小さい値を示した。骨粗鬆症-高 Ca 食群の吸収面、類骨面ならびに骨形成速度は、施術 12 週後以降には経時的に減少して、22 週後以降は健常-通常食群とほぼ同様の値を示した。

硬口蓋骨組織では、骨粗鬆症-低 Ca 食群の各パラメータ値は、施術 12 週後以降は観察期間を通じてほぼ同様の値を持続した。骨粗鬆症-高 Ca 食群では、骨量は施術 12 週後以降は経時的に増加し、16 週後以降には健常-通常食群とほぼ同様の値に達した。また、骨粗鬆症-高 Ca 食群の吸収面は施術 12~18 週後には経時的に減少し、18 週後以降は健常-通常食群とほぼ同様の値を示したが、類骨面と骨形成速度は骨粗鬆症-低 Ca 食群に比べて施術 13 週後には有意に大きい値を示し、その後は 18 週後にかけて経時的に減少して 18 週後以降は健常-通常食群とほぼ同様の値を示した。

以上のように、高 Ca 食の摂取によって、下顎骨ならびに脛骨では、高回転化した骨の吸収と形成の動態は平衡状態を保ちつつ経時的に緩徐に低下して正常化した。一方、硬口蓋骨組織では、骨形成が一過性に優位となり骨量が増加したのちは、骨の吸収と形成の動態は平衡状態を保ちつつ急速に低下して正常化した。

## 結 論

1. 硬口蓋骨組織ならびに下顎骨における骨量減少を伴う実験的骨粗鬆症ラットは、両側性卵巣摘出の単独適用では作製できなかったが、低 Ca 食飼育では単独適用でも作製できた。
2. 骨粗鬆症における高 Ca 食の摂取は、下顎骨ならびに脛骨の骨量に影響を与えなかったが、硬口蓋骨組織の骨量を健常な場合と同程度まで増加させた。
3. 骨粗鬆症における高 Ca 食の摂取は、高回転化した骨の吸収と形成の動態を、下顎骨および脛骨では経時的に低下させて正常化した。硬口蓋骨組織では骨形成を一過性に亢進させたのちに正常化した。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、顎骨の骨量減少を伴う骨粗鬆症実験モデルを作製するための条件について検討し、その結果得られた実験モデルを用いて、骨粗鬆症において硬口蓋骨組織、下顎骨および脛骨が示す骨動態に対する高 Ca 食の影響について、骨形態計測法を用いて検討を加えたものである。

本研究の結果、硬口蓋骨組織ならびに下顎骨における骨量減少を伴う実験的骨粗鬆症ラットは、両側性卵巢摘出の単独適用では作製できないが、低 Ca 食飼育では単独適用でも作製できることが示された。

また、骨粗鬆症における高 Ca 食の摂取は、1) 下顎骨ならびに脛骨では、それらの骨量に影響を与えないが、硬口蓋骨組織ではその骨量を健常な場合と同程度まで増加させること、2) 高回転化した骨組織の吸収と形成の動態を、下顎骨および脛骨では経時的に低下させて正常化するが、硬口蓋骨組織では骨形成を一過性に亢進させた後に正常化することが示された。

以上のことから、骨粗鬆症における高 Ca 食の摂取は、硬口蓋骨組織ならびに下顎骨の双方に高回転型骨代謝の改善効果を、また硬口蓋骨組織では骨量減少に対する抑制効果を有することが示された。これらの結果は、骨粗鬆症における顎骨の保全に関する重要な情報であり、有用な業績であると認める。

よって、本申請論文は、博士(歯学)の学位論文としての価値があると認める。